



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 077 490**

⑫ Número de solicitud: 9202560

⑬ Int. Cl.º: C07D 215/56

C07F 5/02

C07F 5/06

⑫

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: 18.11.92

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: 16.11.95

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 16.11.95

⑰ Solicitante/s:  
Centro Marga para la Investigación S.A.  
C/ Muntaner 212, 5º -510  
08036 Barcelona, ES

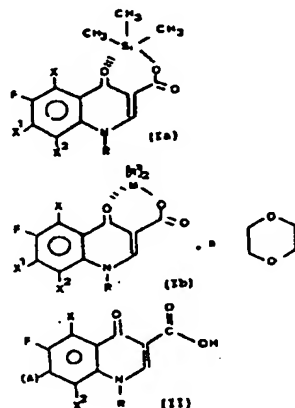
⑱ Inventor/es:  
Palomo Nicolau, Francisco Eugenio;  
Solis Oller, José María y  
Palomo Coll, Antonio Luis

⑲ Agente: Sugrañes Moliné, Pedro

⑳ Título: Esteres trimetilsilílicos y solvatos de quelatos de ácidos quinolin-3-carboxílicos. Preparación y aplicación al proceso de quinolonas.

㉑ Resumen:  
Esteres trimetilsilílicos y solvatos de quelatos de ácidos quinolin-3-carboxílicos. Preparación y aplicación al proceso de quinolonas. Se describen nuevos productos Ia y Ib; donde, x, x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> representan indistintamente hidrógeno, halógeno, amino o metilo; R alquilo, cicloalquilo, arilo; x<sup>2</sup>R puede formar un heterociclo; R<sup>1</sup> halógeno o aciloxi; M boro o aluminio, n un valor de 0,5 a 2,0 y (A) un grupo amino.

La sililación de II (A = x<sup>1</sup>) con hexametildisilazano, rinde la el cual se combina con un derivador de boro (M) para formar el solvato Ib. Mediante sustitución de x<sup>1</sup> por una amina (A) y siguiente hidrólisis, ajustando el pH 6,0-7,2, resulta la quinolona II. Los compuestos Ia y Ib son de interés en el proceso de quinolonas, producto de aplicación en medicina humana y animal.



## DESCRIPCION

Esteres trimetilsilílicos y solvatos de quelatos de ácidos quinolín-3-carboxílicos. Preparación y aplicación al proceso de quinolonas.

## Antecedentes de la invención

Quinolonas con propiedades antibacterianas, tales como la monofluor y difluor quinolonas, han sido preparadas mediante reacción de sustitución en C7 con una amina apropiada en un derivado de un ácido 1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico sustituido, sus ésteres metílico, etílico y trimetilsilílico o quelatos de boro.

Monofluorquinolonas se describen en las Pat. ES 505138 y 516921, específicamente el ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperacínil)-quinolín-3-carboxílico y 4-alquilpiperacínil derivados. 1-(2,4-Difluorfenil)-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperacínil)-4-oxo-quinolín-3-carboxílico en la Pat. EP 350950. 9-Fluor-10-(4-metil-1-piperacínil)-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido [1,2,3-de]-1,4-benzoxacín-6-carboxílico, Pat. ES 505116. Ciertos ácidos 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-7-(piperacínil sustituidos)-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos en la Pat. EP 230053.

Estos y otros compuestos han sido preparados por sustitución-C7 en los ácidos carboxílicos o sus ésteres alquílicos, mediante una amina. El proceso ha mostrado una serie de inconvenientes que a continuación se enumeran:

1. Un exceso de amina, elevada temperatura (140° C), tiempos de reacción prolongados (hasta 6h) y relativos bajos rendimientos (40-78%)
2. Baja selectividad en C7 (disminución hasta un 40%) por ser competitiva con la C6 sustitución.
3. Con los ésteres alquílicos se facilita la formación de amidas.
4. Elevada temperatura y tiempos de reacción prolongados incrementan la formación de piperacinas N,N'-disustituidas.

5. Productos de difícil purificación.

La Pat. US 4578473 describe la sustitución del átomo de fluor C7 en los trialkilsililésteres de los ácidos 1-alquil o ciclo-alquil 6,7,8-trifluor o 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos. Este procedimiento comporta las siguientes dificultades:

1. Reactivo de sililación (yodo trimetilsilano) de costosa preparación y relativa baja estabilidad liberando yodo.
2. Prolongados tiempos de sililación, a reflujo toda la noche y un tiempo adicional de 24h.
3. Sustitución en C7, 2,5 a 6h. a reflujo.
4. Los ésteres trimetilsilílicos de 7 cloro o 7-fluor 1-sustituidos-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos, en acetonitrilo a reflujo, no experimentan C7 sustitución.
5. Algunos ácidos con 1-sustituyentes fuertemente electrón atrayentes (difluorfenilo, nitrofenilo etc) causan una elevada C6 sustitución.

La preparación y aislamiento de quelatos de boro con la ulterior reacción con piperacinas en dimetilsulfóxido, se ha descrito del ácido 1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3 carboxílico, utilizando el material de partida siguiente:

1- Etil-7-cloro-6-fluor; JP 59/122470 (CA.102:62272y), quelato de difluorboro y reacción con piperacina (6h a t.a.); JP 62/294689 (CA.110: 154167 m), preparación del quelato con ácido fluobórico (50%); EP 351889, quelatos de diaciloxiboro y reacción con piperacinas; PT WO 87/03595 y ES 2002445, quelatos de diaciloxiboro (2h a 110° C).

1-Etil-6,7,8-trifluor; ES 2006881, quelato de diaciloxiboro y difluorboro, reacción con piperacina (3h a 110° C).

1-Ciclopropil-6-fluor-7-cloro; PTC WO 88/07998, quelato de diaciloxiboro, PTC WO 88/07993, ES 2006881, preparación del quelato diacetiloxiboro (2h a 110° C), y ES 2006882, sustitución C7 con piperacina o N-alquiperacina.

5 1-Ciclopropil-8-difluormetoxi-6,7-difluor y su 5-amino derivado; EP 352123, quelato de difluorboro por reacción con trifluoruro de boro en metilisobutilcetona (6h a reflujo) y C7 sustitución con 3-metilpiperacina.

10 1-(4-Fluorfenil)-7-cloro; PTC WO 88/10253, quelato de diacetiloxiboro, C7 sustitución con N-metilpiperacina (1h a 110°C); ES 2006881, quelato de difluorboro preparado con ácido fluobórico (50%).

15 9,10-Difluor-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxílico; JP 60/126290 (CA.104: 68875K), quelato de difluorboro, JP 60/75489 (CA.105: 153293 j) y 60/78986 (CA. 103: 123491P), quelato de diacetiloxiboro y reacción con 4-metilpiperacina.

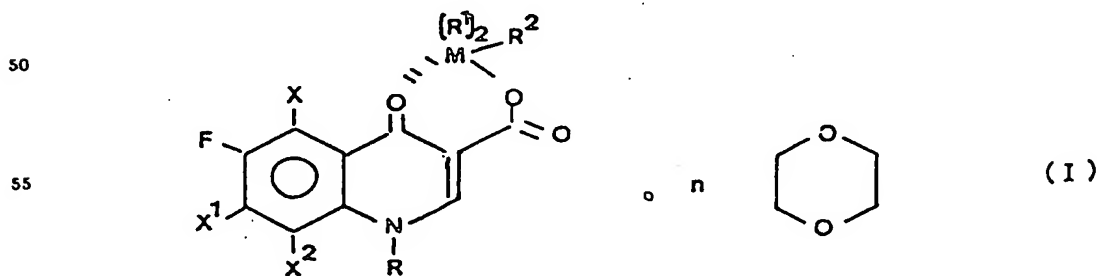
Los principales inconvenientes asociados al método anterior, se concretan en:

- 20 1. Exceso de reactivo de boro, temperaturas de reacción elevadas (110° C) y tratamiento de lavado (agua y metanol) del quelato.
2. La presencia de humedad en la reacción con aminas, causa destrucción del quelato (hidrólisis alcalina) y desactivación en C7, obligando a un riguroso secado.
- 25 3. Liberación de elevada cantidad de ácido orgánico en la preparación de quelatos de diaciloxiboro, incompatible con la sustitución-C7 mediante aminas.
4. Menor actividad de los quelatos de diaciloxiboro que los difluorboro.
- 30 5. Rápida corrosión de los reactores vitrificados y de acero inoxidable, mediante el ácido fluobórico.
6. Productos intensamente amargos, precisando de una tecnología de lavado, manipulación y secado costosa y compleja.

35 El objeto de la presente invención recae en nuevos productos y su aplicación a la preparación de 4-oxo-quinolín-3-carboxílicos en sus ésteres trimetilsilílicos, los cuales sin ser aislados y en presencia de 1,4-dioxano se hacen reaccionar a temperatura ambiente preferentemente con un halogenuro de boro, para rendir el correspondiente solvato del quelato. Este a su vez puede ser usado directamente en la reacción de sustitución en C7 mediante una amina. El procedimiento no adolece de los inconvenientes enumerados anteriormente y rinde productos de mejor calidad, conduciéndose el proceso en una etapa-reactor, con  
40 rendimientos prácticamente cuantitativos.

# Sumario

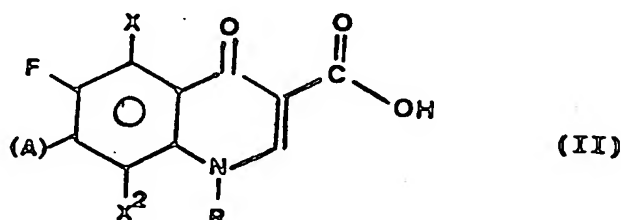
45 La invención se relaciona con nuevos productos de fórmula I.



donde x es diferente de hidrógeno y en el caso de ser x hidrógeno x<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> no son simultáneamente átomos de fluor; x es hidrógeno, amino, acetilamino o metilo, x<sup>1</sup> es halógeno, alquilsulfonilo o arilsulfato; x<sup>2</sup> es

hidrógen, halógen, metilo, metóxilo, difluormetóxilo, hidróxilo, sulfónico o nitro; R es un alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilo o grupo alcianoaromático;  $x^2R$  pueden estar unidos formando un heterociclo de cinco a siete átomos;  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser metilos, halógenos, grupo aciloxi y  $R^2=O$ ; M un átomo de silicio, boro o aluminio y n puede adoptar valores, de cero, 0,5 a 2,0;

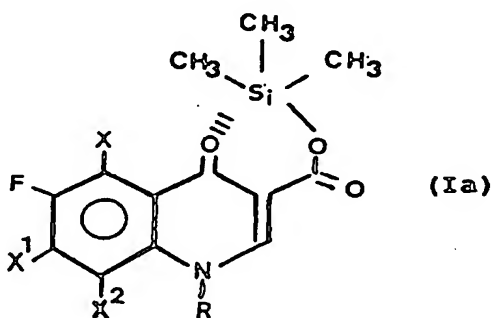
y su preparación al proceso de preparación de quinolonas de fórmula II,



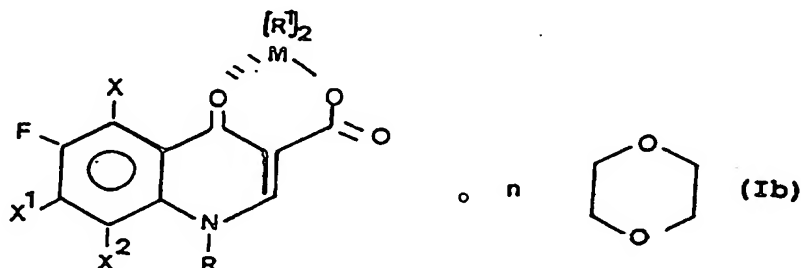
donde x,  $x^2$  y R tienen la significación dada anteriormente y (A) representa un grupo amino sustituido.

Comprende la invención según lo anterior, un procedimiento de una etapa reactor, el cual consiste en:

- (a) se hace reaccionar un compuesto derivado del ácido 1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico de fórmula II, teniendo en lugar de (A) un sustituyente  $x^1$  con la significación anterior, se hace reaccionar en un disolvente inerte a la temperatura de 20° C a 80° C con 1,0 a 1,2 equivalentes de un agente sililante para formar un éster trimetilsilílico de I, donde  $R^1$  y  $R^2$  son metilos, M es un átomo de silicio y n=0, con la siguiente fórmula Ia,



- (b) adicionar 1,0 a 1,2 equivalentes de un haluro o aciloxi compuesto de boro o aluminio en presencia de 1,4-dioxano y a la temperatura de 20° C a 30° C con los halogenuros y 60° C con los aciloxi derivados, para formar un solvato de quelato de I, donde  $R^2=O$ ,  $R^1$  es halógeno o aciloxi M es un átomo de boro o aluminio y n = 0,5 a 2,0, con la siguiente fórmula Ib,



- (c) diluir la mezcla de reacción con dimetilsulfóxido y opcionalmente evaporar el disolvente inerte utilizado en (b), adicionar al menos un equivalente de una amina apropiada y completar la reacción de sustitución de  $x^1$  por (A) a la temperatura de 25° C a 65° C; a la mezcla resultante se le añade agua y una base, preferentemente hidróxido sódico, calentando entre 60° C y 90° C, para formar y aislar una quinolona de la fórmula II, donde (A) tiene el significado dado anteriormente; y si se desea, convertir en una sal farmacéuticamente estable.

# Descripción de la invención

- Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo o alcanoaromático en la presente invención generalmente se refieren respectivamente a una cadena lineal o ramificada de C1-C3 carbonos, anillos de C3-C6 carbonos y preferentemente ciclopropilo, anillo aromático opcionalmente sustituido por fluor, nitro o grupo sulfónico y la expresión alcanoaromático, significa bencilo o bencilo sustituido en el metilo o en el anillo.

- Heterociclo, se refiere a un anillo de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido, y que puede intercalar un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- Por agentes sililantes, se incluyen los reactivos de sililación de uso industrial, por ejemplo los descritos en E. Pierce, Silylation of Organic Compounds; pierce Chemical Co, Rockford, 1968. (Silicon Compounds, Register and Review; Petrarch Systems Inc. USA 1988-1989, Tarls ruhe 21 W- Germany. Son preferentes el trimetilclorosilano, hexametildisilazano, N-trimetilsilil-2-oxazolidinona, N,N'-bis-trimetilsililurea, N,N'-bis-trimetilsililsulfamida y N-trimetilsililcarbamato de etilo.

- Halogenuro de boro o aluminio, comprenden los cloruros o fluoruros, siendo preferente el fluoruro de boro. Compuestos de aciloxiboro representan un grupo formado por el acetato, propionato, halogenoacetatos como el trifluoracetato o tricloroacetato y benzoato de boro.

- Por grupo amino sustituido, se entiende el conjunto de aminas constituidas por grupos mono o dialquilamino C1-C4 átomos de carbono, lineales o ramificados, donde la fracción alquilo puede estar opcionalmente sustituida por hidroxilo, amino, metilamino o dimetilamino; grupo heterociclo de cinco a seis miembros, pudiendo disponer de otro heteroátomo de oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno o alquilnitrógeno con C1-C3 átomos de carbono y el anillo puede estar sustituido por alquilos C1-C3, hidroxilo, alcohoxi C1-C3 carbonos, amino, metilamino, etilamino, aminometil, aminoetil, alquilaminometil o alquilaminooetil de C1-C3 carbonos; grupos amino bicíclicos tales como 2,5 -diazabicyclo-[2.2.2]-2-octil, 3-(examino)-8-azabicyclo-[3.2.1]-2-octil, 1,4-diazabicyclo-[3.2.1]-4-octil y 2,5 -diazabicyclo[2.2.1]-heptilo.

- Los grupos de aminas preferentes, son la piperacina, N-alquiperacinas C1-C3 carbonos, N-acilpiperacinas, 2-metilpiperacina, 2,6-dimetilpiperacina, 3-hidroxipirrolidina, 3-aminometil-pirrolidina (G. Org. Chem, 26, 4955, 1961), 3-(etilamino)-metilpirrolidina, 3-(metilamino)-pirrolidina.

- Los materiales de partida de la presente invención son conocidos, y en el caso de nuevos, pueden ser preparados de productos conocidos mediante técnicas conocidas. Algunos ácidos 6-fluor-7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos, opcionalmente 5 y 8 sustituidos, se describen en las patentes anteriormente mencionadas. El ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico se describe en la Pat. BE 899399. Alternativamente pueden ser también preparados utilizando materias básicas como 3-cloro-2,4-difluoramilina, 2,3,4 -trifluoramilina, 2-cloro-3,4-difluornitrobenceno, 2,3,4-trifluornitrobenceno, entre otros, de acuerdo a los procedimientos dados a conocer en la literatura y en las Pat. EP 376870 y ES 8904064.

- N-Acilpiperacinas, por ejemplo los compuestos 1-acetil -2-metilpiperacina y 1-acetil-2,6-dimetilpiperacina, como otros 2-alquil derivados, son preparados como sigue. Una C-alquilpiperacina, tal como la C-metilpiperacina se hace reaccionar con etoximetilenmalonato de dietilo para formar el (3-metilpiperacin-1-il)-metilenmalonato de dietilo, el cual con anhídrido acético rinde el 4-acetil-3 -metilpiperacinil derivado, que mediante hidrólisis ácida o alcalina y en condiciones moderadas forma la 1-acetil-2 -metilpiperacina. Con aminopirrolidinas y sus derivados, también se procede de manera similar.

- Por procedimiento en una etapa-reactor (one-pot procedure, ein-topf verfahren) se entiende un proceso cuyas sucesivas fases operativas de reacción, se conducen en un reactor y sin aislar intermedios, aunque éstos puedan ser aislables.

Para los fines de la invención, la preparación de nuevos compuestos de fórmula I y su aplicación al

proceso de quinolonas de fórmula II, se procede como se describe en el ejemplo que sigue:

A la suspensión de un ácido 1-substituido-6-fluor-7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico, C5 y C8 opcionalmente substituido, se adiciona 0,5 a 0,6 equivalente de hexametildisilazano o como variante 1,0 a 1,2 equivalentes de 3-trimetil-2-oxazolidinona, utilizando en el primer caso sacarina o sulfamida como catalizador y en el segundo una base orgánica terciaria. La reacción se conduce en un disolvente inerte apropiado tal como el cetonitrilo o un hidrocarburo halogenado preferentemente diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o tricloretileno. En general, con el hexametildisilazano y el ácido quinolín-3-carboxílico se produce un precipitado blanco de la sal formada, causando un fuerte espesamiento. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, resultando una disolución total, parcial, o una suspensión del ester trimetilsilílico.

Otra alternativa de preparación de esteres trimetilsilílicos de fórmula I, consiste en la reacción de una sal de tietilamina o de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0.] -undec-7-eno del ácido quinolín-3-carboxílico con metilclorosilano. Con éstos reactivos la reacción se efectúa a temperaturas de 20°C a 40°C y tiempos moderados (30 min. a 90 min.). En cualquier caso, se continua hasta completar la formación del ester trimetilsilílico, controlando preferentemente por cromatografía (placa, eluyentes o columna anhidrizados o silanizados).

Los ésteres trimetilsilílicos pueden ser aislados por filtración de la suspensión, o evaporando el disolvente. Sin embargo, no tienen interés desde el punto de vista práctico y es importante en cuanto al objeto de la invención continuar con la siguiente fase, la cual constituye una nueva reacción para la preparación del quelato.

A la mezcla de reacción enfriada, se adiciona al menos 1,0 equivalentes de 1,4-dioxano y 1,0 a 1,2 equivalentes de un halogenuro de boro, controlando la temperatura entre 20°C y 30°C (reacción exotérmica). Se produce un abundante precipitado del solvato del quelato de fórmula II, cuya formación se controla mediante cromatografía de capa fina. El rendimiento de la conversión, en todos los casos, es prácticamente cuantitativo.

Los solvatos de los quelatos se pueden aislar por filtración; particularmente los compuestos de boro son muy amargos, por esta razón y de acuerdo a los fines de la invención no es conveniente la manipulación usual, de filtración, lavado y secado. En caso necesario de una eliminación parcial de disolvente, se realiza por destilación a presión reducida. Esta preparación se puede realizar antes o después de adicionar un cosolvente seleccionado entre el acetonitrilo, propionitrilo, dimetilsulfóxido, diisopropilsulfóxido o sulfolano.

Seguidamente se adiciona 1,0 a 3,0 equivalentes de la amina apropiada, continuando el proceso con la substitución de  $x^1$  en C7. La mezcla resultante en agitación se calienta a la temperatura de 25°C a 65°C y un tiempo de 1,5 a 2,5 h. hasta completar la reacción; ésta se controla mediante cromatografía de capa fina.

La mezcla anterior, puede formar una disolución, de donde se produce un precipitado amarillo que corresponde al solvato de 1,4-dioxano y el quelato de boro del compuesto de fórmula II. A diferencia de los quelatos intermedios de fórmula Ib, que son blancos y fácilmente aislables por filtración, los correspondientes al producto de reacción además de ser intensamente amarillos y amargos, son en general de muy difícil filtración, hechos que justifican que no se proceda al aislamiento.

A continuación se efectúa la reacción de hidrólisis del solvato de 1,4-dioxano del quelato de boro formado como intermedio con la quinolona de fórmula II. Preferentemente se realiza adicionando a la mezcla, agua e hidróxido sódico. Se completa en 30-60 min., calentando de 80°C a 90°C. Finalmente mediante adición de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético se ajusta el pH 6,0-7,2 y la quinolona de fórmula II se aísla mediante filtración por los procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula II, preparados de acuerdo a la presente invención, son capaces posteriormente de una conversión en derivados de adición farmacéuticamente aceptables. Sales de bases son formadas con metales o aminas, tales como los metales alcalinos, alcalinotérreos, metales pesados, o aminas orgánicas.

Ejemplos de metales que se pueden utilizar como catión son el sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares. Ejemplos de sales de metales pesados incluyen la plata, cinc, cobalto y cerio. Estas sales y similares son efectivas en el tratamiento de quemaduras especialmente aplicadas en la superficie afectada.

tada, directamente o en combinación con un soporte fisiológicamente aceptable tales como dispersiones en agua o en soportes hidrofílicos. Ejemplos de aminas son N,N'-dibenciletilendiamina, procaina, colina, etilendiamina, dietanolamina, y similares.

- 5 Sales de adición con ácidos farmacéuticamente estables se forman con ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de los primeros son el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. De los segundos, el acético, cítrico, tartárico, malónico, salicílico, metilendisalicílico, emboico, málico, glucónico, fumárico, maléico, succínico, ascorbico, láctico, glicólico, metansulfónico, p-toluensulfónico, nicotínico y similares. Estas sales son pre-
- 10 paradas por métodos convencionales o como se describe en uno de los ejemplos. La base libre puede ser regenerada por tratamiento de la sal con otra base. Por ejemplo soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos, amoníaco o carbonato sódico, entre otras conocidas; y con ácidos en el caso de las sales de metales o bases orgánicas.

- 15 Los compuestos resultantes de la invención con la fórmula II, pueden existir en formas solvatadas, no solvatadas o formando hidratos. Algunos pueden tener un carbono quiral y rendir compuestos ópticamente activos, presentándose como enantiómeros puros o mezcla racémica, hecho que es obvio para los fines de la presente invención. Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un sustituyente, como grupo alquilo y también se incluyen en la invención.

- 20 Con carácter no limitativo se describen los siguientes ejemplos que ilustran los métodos preferidos para la preparación de los compuestos de la invención.

Ejemplos

- 25 Ejemplo 1.

*Esteres trimetilsilílicos.*

- 30 (A) A una suspensión de ácido quinolín-3-carboxílico (5,64g.; 2,0 cmol de 1-ciclopropil-7-cloro-1,4-dihidro-6-fluor-4-oxo-3-quinolincarboxílico) en cloroformo (20 a 30 ml) en agitación y calentando a reflujo, se adiciona gradualmente (30 a 45 min.) hexametildisilazano (2,18 ml -2,20 ml; 1,05 cmol). Luego se tiene un tiempo adicional (30 min.), resultando una solución del compuesto del título. Por evaporación del disolvente y dilución con n-hexano se aísla el correspondiente ester trimetilsilílico con R = 99%. En acetonitrilo es insoluble y p.f. = 247°C; IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

- 35 3090(d), 3000, 2950(d), 2900, 1750-1650 (ancha, f, 1720, 1699, 1620 sub-bandas), 1600(f), 1540(m), 1470(ancha, f, con hombros y sub-pico), 1340(m), 1300(f), 1190(m), 1165(m), 1010(m), 895(f), 850(f, triplete), 800(f).

- 40 En diclorometano, cloroformo y acetonitrilo, la suspensión del ácido quinolín-3-carboxílico con hexametildisilazano a temperatura ambiente, produce una sal blanca y con un gran espesamiento de la masa. Por calentamiento a reflujo, evoluciona al ester trimetilsilílico. La reacción es catalizada por sulfamida o sacarina.

- 45 (B) La suspensión del ácido quinolín-3-carboxílico (1,0 cmol) en diclorometano (15 ml), con 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona (1,10 cmol) y trietilamina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7eno, agitando a temperatura ambiente y más rápidamente calentando, resulta una solución de ester trimetilsilílico. La base orgánica se puede utilizar en cantidad catalítica.

- 50 (C) La suspensión en dimetilformamida (10 ml) de ácido quinolín-3-carboxílico (1,0 cmol) con trietilamina (1,1 cmol y trimetilclorosilano (1,1 cmol) rinde una solución del ester trimetilsilílico.

Siguiendo uno de los métodos anteriores, se preparan los ester trimetilsilílicos de los siguientes ácidos 6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos:

- 55 1-ciclopropil-7-fluor-8-difluormetoxi; 5-amino-1-ciclopropil-7-fluor-8-difluormetoxi; 5-amino-1-ciclopropil-7,8-difluor; 1-etil-7,8-difluor; 7-cloro-1-etil; 7-cloro-1-(2,4-difluorfenil); 7-cloro-1-(4-fenilsulfónico); 7-cloro-1-(4-nitrofenil) y 1-ciclopropil-8-cloro-7-fluor.

- Con idéntico procedimiento (A) resulta el ester trimetilsilílico del ácido 9,10-difluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxílico y su enantiómero de configuración (S) C3.

- 60 Todos presentan registros característicos en el infra-rojo debidos al grupo aciloxitrimetilsilano y con diferente sensibilidad frente al agua.

## Ejemplo 2.

*Solvatos de 1,4-dioxano-O<sup>3</sup>, O<sup>4</sup>-difluoroboro-quinolín-3-carboxílicos.*

5 A la mezcla del ester trimetilsilílico del ácido quinolín-3-carboxílico (10,0 cmol) en cloroformo (100 ml) y a la temperatura de 12°-15°C con buena agitación, se adiciona gradualmente (15-30 min.) una solución de acetonitrilo (17,5 ml), 1,4-dioxano (10,0 ml) y trifluoruro de boro (8,60 g; 12,68 cmol). La suspensión resultante se agita durante un tiempo (15-30 min.) a 20°-25°C. Se filtra, lava con cloroformo y seca, resultando un compuesto del título con rendimiento virtualmente cuantitativo.

10 Solvato 1,4-dioxano-O<sup>3</sup>, O<sup>4</sup>-difluoroboro-1-ciclopropil-7-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico, p.f. = 275°-285°C (d) (se inicia a 260°C). Rf = 0,28 (acetato de etilo).

Analisis. Calculado : C 48,90; H 3,86; N 3,35; Cl 8,49.  
Hallado : C 48,92; H 3,95; N 3,30 y Cl 8,55.

15 IR (KBr): cm<sup>-1</sup> (registros diferenciales): 3090; 1385; banda ancha con subpicos a 1200, 1170, 1125, 1070 y 1040; 900, 840, 790 y 750.

20 Substituyendo el trifluoruro de boro por tricloruro de aluminio, se produce trimetilclorosilano y el complejo de aluminio. El espectro IR (KBr) muestra registro intenso y ancho 1750-1650, centrado a 1620 que comprende los registros carbonílicos.

No es necesario utilizar el ester trimetilsilílico aislado, la ventaja consiste en emplear la suspensión o 25 solución que resulte del ejemplo 1. A esta mezcla se adiciona 1,4-dioxano (1,12-1,15 equivalente); y en agitación, se borbotea trifluoruro de boro. La temperatura se controla mediante refrigeración moderada, completando la reacción a temperatura ambiente (control por cromatografía de capa fina).

30 Siguiendo el método descrito, se preparan los solvatos 1,4-dioxano-O<sup>3</sup>, O<sup>4</sup>-difluoroboro-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos siguientes:

1-ciclopropil-7-fluor-8-difluormetoxi; 5-amino-1-ciclopropil-7-fluor-8-difluormetoxi; 5-amino-1-ciclopropil-7,8-difluor; 1-etil-7,8-difluor; 7-cloro-1-etil; 7-cloro-1-(2,4-difluorfenil); 7-cloro-1-(4-fenilsulfónico); 7-cloro-1-(4-nitrofenil) y 1-ciclopropil-8-cloro-7-fluor.

35 Con idéntico procedimiento resulta el solvato 1,4-dioxano-O<sup>6</sup>, O<sup>7</sup>-difluoroboro-9,10-difluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxílico y su enantiomero de configuración (S) C3.

40 Todos presentan registro característico en el infra-rojo, debido al quelato, y que se refleja en una banda ancha que solapa los carbonilos. Utilizando tiacetato de boro y calentando resultan los correspondientes quelatos de diacetiloxiboro.

## Ejemplo 3.

45 *Preparación de quinolonas.*

(A) *Acido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluor-7-(1-piperacín)-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

50 Se suspende ácido 1-ciclopropil-7-cloro-1,4-dihidro-6-fluor-4-oxo-quinolín-3-carboxílico (28,2 g; 0,10 ml) y sulfamida (0,01 ml) en acetonitrilo (100 ml). En agitación y a 30°C se adiciona gradualmente (30 min) hexametildisilazano (12,50 ml; 0,06 mol). La mezcla se calienta a reflujo (60 min), aplicando una ligera depresión para evacuar todo el amoniaco. A la suspensión resultante del ester trimetilsilílico, a temperatura ambiente, se añade una disolución de trifluoruro de boro-etearato (0,12 mol; 14,8 ml, 48%) en 1,4-dioxano (12,0 ml). Se origina una parcial disolución seguida de precipitación del solvato del quelato de boro. La reacción es completada durante un tiempo (30 min a 20°-25°C). Se controla por cromatografía de capa fina.

60 A continuación se destila a presión reducida moderada el disolvente (70 ml), recogiendo en la fracción de cabeza el fluortrimetilsilano. Al quelato, se le incorpora dimetilsulfóxido (60-70 ml) y piperacina anhidra (25,8 g; 0,30 mol); causando una ligera exotermia y disolución amarilla. Se calienta 1h a 50°C y luego 2h a 60-65°C. La reacción progresa, produciendo un precipitado amarillo del solvato del quelato de boro de la quinolona que se forma. Finalizada la conversión, se destila a presión reducida una parte del disolvente y la mezcla resultante se diluye con solución de hidróxido



sódico (200 ml; 10%). La hidrólisis se completa calentando 1h a 60°C. Se enfría (30°C), ajusta el pH 6,8 mediante ácido acético y se agita durante un tiempo (30 min). Después de enfriar (0°-5°C), lavar con abundante agua y secar, resulta el compuesto del título (36,57 g; 0,095 mol, trihidrato). Espectro ir y pf. se corresponden con el de una muestra pura.

5 Siguiendo el procedimiento y substituyendo la piperacina por N-etilpiperacina, resulta el derivado 4-etil-1-piperacínil, con rendimiento similar y pf. 183°-185° C.

(B) *Acido 9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-(4-metil-1-piperacínil)-7-oxo-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxílico.*

10 A la suspensión de ácido 9,10-difluor-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxílico (28,02 g; 0,10 mol) en cloroformo (100 ml) y sacarina (0,2 g), en agitación y calentando a reflujo, se adiciona gradualmente (30 a 45 min) hexametildisilazano (12,5 ml; 0,06 mol). Se completa la reacción, controlando el final de formación del ester trimetilsilílico (cromatografía de capa fina). A continuación se adiciona 1,4-dioxano (12,0 ml y después de enfriar se borbotea

15 trifluoruro de boro (8,14 g; 0,12 mol) controlando la temperatura (20°-30° C). La formación del solvato del quelato y el final de reacción se verifica por cromatografía de capa fina, en una muestra de líquido filtrado. La conversión se realiza en breve tiempo (30 a 60 min).  
De la suspensión resultante del quelato, se destila el disolvente a presión reducida (75 ml). Luego se incorpora dimetilsulfóxido (100 ml) y N-metilpiperacina (30,0 g; 0,30 mol). Se calienta un tiempo

20 (3h a 50°C); controlando por cromatografía la formación del solvato del quelato del compuesto del título (producto amarillo). De la mezcla, se destila a presión reducida, la mayor parte de dimetilsulfóxido y el residuo se diluye con solución de hidróxido sódico (200 ml; 10%). Después de completar la reacción de hidrólisis (60°-80°C), se enfría y ajusta el pH 7,2, mediante ácido acético, enfría y filtra, rindiendo una vez secado, el compuesto del título (32,43 g; 0,090 mol) y pf. 255°C

25 (d).

Substituyendo el ácido quinolín-3-carboxílico de partida por el enantiómero (S)C3 (pf > 300°C y  $[\alpha]_D = -65,5^\circ$ ; C = 1% en DMSO) siguiendo el procedimiento descrito resulta el enantiómero (S)C3 del compuesto del título, con rendimiento similar, pf = 225°C (d) y  $[\alpha]_D = -76,9^\circ$  (C = 0,650, NaOH 0,05 N) (recristalizado del cloroformo).

30 (C) *Acido 1-ciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-2-il)-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico*

La mezcla en diclorometano (25 ml), de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico (2,83 g; 0,01 mol), 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona (1,90 - 2,00 ml; 0,012 mol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (0,2-0,3 ml), se calienta a reflujo. A la solución resultante del ester trimetilsilílico después de enfriar, se adiciona 1,4-dioxano (2,0 ml) y etearato de trifluoruro de boro, causando rápidamente un abundante precipitado del solvato del quelato de boro. Se agita durante un tiempo (30 min; 20°-25°C). El disolvente se destila a presión reducida y al residuo se le añade dimetilsulfóxido (20 ml), dihidrobromuro de 2,5-diazabicyclo [2.2.1]-heptano (6,6 g; 0,025 mol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (8,10g; 0,052 mol). La mezcla de reacción en agitación, se calienta (50°C) durante un tiempo (60 a 90 min). Después de concentrar a presión reducida, se añade solución de hidróxido sódico (25 ml; 10%) y se calienta (1h, 65° C). Con solución de ácido clorhídrico, se ajusta a pH 7,0 y el precipitado lavado sucesivamente con agua, acetonitrilo y diclorometano, rinde el compuesto del título (3,40; 0,0092 mol) y pf 288-290°C.

45 (D) *Hidrocloruro del ácido 6,8-difluor-1-etil-7-(3-metil-1-piperacínil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

Se prepara el ester trimetilsilílico del ácido 1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico (2,71 g; 0,01 mol), hexametildisilazano (1,25; 0,006 mol), en cloroformo (20 ml); siguiendo el ejemplo 1; no se aísla el ester. De acuerdo al ejemplo 2, se prepara el solvato del quelato de boro utilizando 1,0 ml de 1,4-dioxano y 0,86 de fluoruro de boro). A continuación se destila el disolvente a presión reducida y el residuo se trata con dimetilsulfóxido (10 ml), 1-acetil-2-metilpiperacina (2,13 g; 0,015 mol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (1,62 g; 0,01 mol). Se calienta 1h a 45°C y 1,5h a 55°-60° C. La mezcla se diluye con solución de hidróxido sódico al 10% y se tiene en agitación 1h a 60°C. Después de ajustar a pH 6,8 (ácido clorhídrico), se enfría, filtra y lava con agua. El producto aislado se suspende en metanol conteniendo 2,0 equivalentes de ácido clorhídrico y la suspensión se agita un tiempo (30 min). Se filtra, lava con metanol y seca, rindiendo el compuesto del título (3,61 g; 0,0093 mol), pf 290°-300°C (d).

60 Ejemplo 4.

*Sales de quinolonas.*

A. *Hidrocloruro del ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(1-piperacil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

La suspensión del ácido carboxílico trihidrato; 0,01 mol) en diclorometano (10 ml) se hace reaccionar con trimetilclorosilano (0,04 mol) durante 15 min. a temperatura ambiente, luego se adiciona metanol-agua (10 ml y 5 ml respectivamente) y se calienta a reflujo. Resulta el compuesto del título (monohidrato; 0,0096 mol) con pf 294° -304°C (d).

B. *Lactato del ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(1-piperacil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

La mezcla del ester trimetilsilílico del ácido carboxílico en diclorometano se hace reaccionar con una solución de ácido láctico en metanol, resultando el compuesto del título.

C. *Pamoato del ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-etil-1-piperacil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

Una solución de ester trimetilsilílico del ácido pamoico (0,01 mol), en diclorometano (20 ml), se mezcla con otra de ester trimetilsilílico del ácido carboxílico (0,01 mol) y en agitación, se diluye con metanol (20 ml). Se calienta (40° C; 30 min.). Rinde el compuesto del título (0,0097 mol; pf 232°-235°C).

D. *Aducto ácido quinolín-3-carboxílico-ácido nicotínico.*

Se mezclan las soluciones de ester trimetilsilílico de ácido nicotínico (0,01 mol) en diclorometano (10 ml) y del ester trimetilsilílico del ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-etil-1-piperacil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico (0,01) en diclorometano (15 ml). Enfria y filtra, rindiendo el correspondiente aducto.

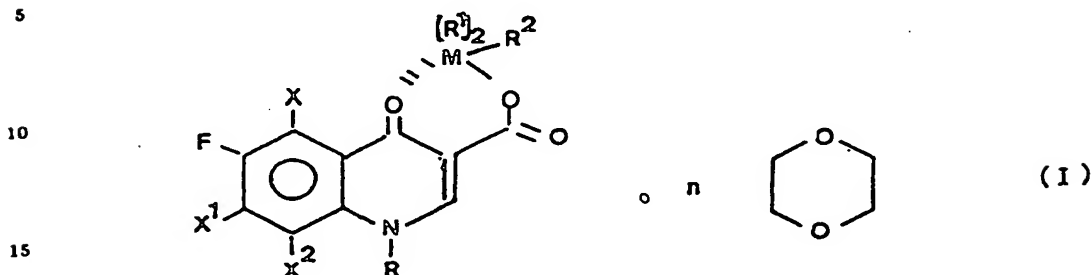
Siguiendo el ejemplo y utilizando el ester trimetilsilílico de otros ácidos quinolín-3-carboxílico, resultan los correspondientes aductos.

E. *Hidrocloruro del ácido 6,8-difluor-1-etil-(3-metil-1-piperacil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.*

A una suspensión del ácido carboxílico (0,01 mol) en diclorometano (10 ml) con trimetilclorosilano (0,02 mol) y en agitación, se adiciona metanol. Después de un tiempo (30 min.), se filtra, lava con metanol y seca. Rinde el compuesto del título (3,59 g; 0,0093 mol) con pf 290°-300°C (d).

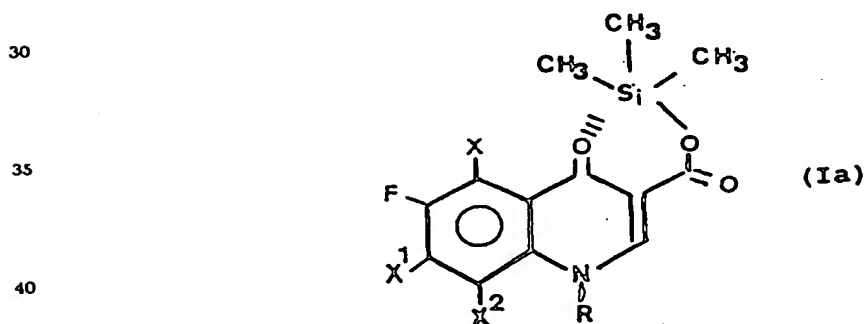
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de ácidos quinolín-3-carboxílico de fórmula I



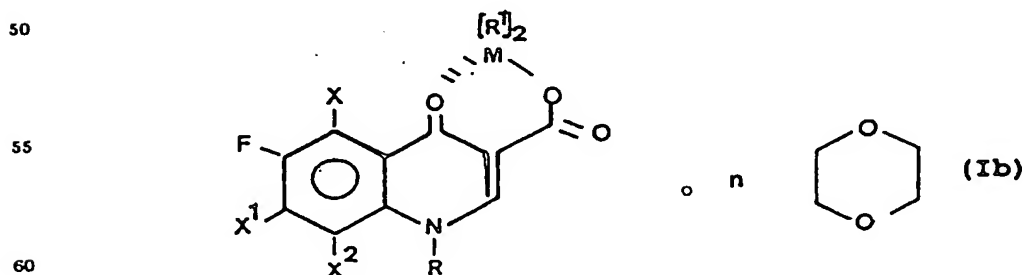
20 donde x es diferente de hidrógeno y en el caso de ser x hidrógeno x¹ y x² no son simultáneamente átomos de fluor; x es hidrógeno, amino, acetilamino o metilo, x¹ es halógeno, alquilsulfonilo o arilsulfato; x² es hidrógeno, halógeno, metilo, metóxilo, difluormetóxilo, hidróxilo, sulfónico o nitro; R es un alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilo o grupo alcanoaromático; x²R pueden estar unidos formando un heterociclo de cinco a siete átomos; R¹ y R² pueden ser metilos, halógenos, grupo aciloxi y R² = O; M un átomo de silicio, boro o aluminio y n puede adoptar valores de cero, 0,5 a 2,0;

25 2. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son metilos, M es un átomo de silicio y n=O con la siguiente fórmula Ia,

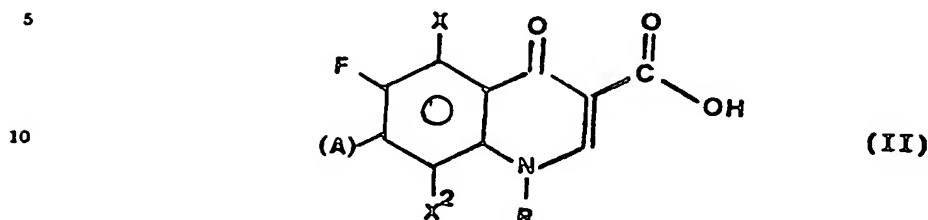


donde x, x¹, x² y R tienen la significación anterior;

45 3. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, donde R² = o, R¹ es halógeno o aciloxi, M es un átomo de boro o aluminio y n = 0,5 a 2,0, con la siguiente fórmula Ib,



donde  $x$ ,  $x^1$ ,  $x^2$  tienen la significación anterior; y su aplicación a la preparación de quinolonas de fórmula II,



15 donde  $x$ ,  $x^2$  y R tienen la significación dada anteriormente y (A) representa un grupo amino substituido.

4. Compuestos de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprenden ésteres trimetilsilílicos de la fórmula Ia y solvatos de quelatos de boro de la fórmula Ib, caracterizados por los siguientes ácidos 6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos substituidos: 1-ciclopropil-7-cloro-8-fluor; 1-ciclopropil-8-cloro-7-fluor; 1-ciclopropil-7-fluor-8-difluormetoxi y su 5-aminoderivado; 5-amino-1-ciclopropil-7,8-difluor; 1-etil-7,8-difluor; 7-cloro-1-etilo; 7-cloro-1-(2,4-difluorfenil); 7-cloro-1-(4-fenilsulfónico); 7-cloro-1-(4-nitrofenil); y el ácido 9,10-difluor-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido [1.2.3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxílico, o su emantiomero (S) C3; y solvatos de quelatos de boro de los derivados de los ácidos 1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílicos: 1-ciclopropil-6,7-difluor y 1-ciclopropil-6,7,8-trifluor.

5. Un proceso de preparación de compuestos de fórmula I y su aplicación a la preparación de quinolonas de fórmula II, con el significado de la reivindicación primera, caracterizado por:

- 30 (a) Se hace reaccionar un compuesto derivado del ácido 1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico de fórmula II teniendo en lugar de (A) un substituyente  $x^1$  con la significación dada anteriormente, en un disolvente inerte y a la temperatura de 20°C a 80°C, con 1,0 a 1,2 equivalentes de un agente sililante para formar un éster trimetilsilílico de fórmula Ia;
- 35 (b) se adiciona al menos un equivalente de 1,4-dioxano y 1,0 a 1,2 equivalentes de un halogenuro o aciloxi compuesto de boro o aluminio, controlando la temperatura de 20°C a 30°C con los halogenuros y 60°C con los aciloxi derivados, para formar un solvato del quelato de fórmula Ib;
- 40 (c) se diluye con dimetilsulfóxido y opcionalmente se evaporará el disolvente inerte, se adiciona al menos un equivalente de una amina apropiada y se completa la reacción de substitución de  $x^1$  a la temperatura de 25°C a 65°C; a la mezcla se le añade agua y una base, preferentemente hidróxido sódico, calentando entre 60°C y 90°C, para formar una quinolona de fórmula II y si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente estable.

6. Un proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque en la fase (a) un disolvente inerte se selecciona entre el diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-diclorometano, tricloroetileno, acetinitilo, propionitilo o dimetilormamida y un agente sililante se selecciona entre el trimetictlorosilano, hexametildisilazano, 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona, N,N'-bis-trimetilsililiurea, N,N'-bistrimetilsililsulfamida o N-trimetilsililcarbarnato de etilo.

7. Un proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque en la fase (b) en la cual se adiciona un halogenuro o aciloxi derivado de boro o aluminio se seleccionan respectivamente el fluoruro de boro, tricloruro de aluminio o un triacetato.

8. Un proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque en la fase (c), una amina apropiada se selecciona entre, piperacina, N-metil-piperacina, N-etilpiperacina, 1-acetil-2,6-dimetilpiperacina, 1-acetil-2-metilpiperacina, 3-hidroxipirrolidina, 3-acetil-aminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-pirrolidina, 3-metilaminopirrolidina, 2,5-diazabicyclo [2.2.2] octano, 2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano, 1,4-diazabicyclo [3.2.1] octano, 3-(hexoamino)-8-azabicyclo [3.2.1] octano, o sus mezclas con N,N'-bis-etilpiperacina, N,N'-bis-metilpiperacina, N-metilmorfolina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno.

9. Un proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula Ib con una amina apropiada según la reivindicación anterior,

para obtener quinolonas de la fórmula II, siguientes: 1-Cicl propil-6-fluor-7-(1-piperacilil)-1,4-dihidro-4-oxo -quinolín-3-carboxílico; 5-Amino-1-ciclopropil-6,8-difluor -1,4-dihidro-7-(cis-3,5-dimetil-1-piperacilil)-7-(4-oxo -quinolín-3-carboxílico; 1-Ciclopropil-7-(4-etil-1 -piperacilil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3 -carboxílico; 1-(2,4-Difluorfenil)-6-fluor-7-(2-metil-1 -piperacilil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 9-Fluor-10-(4-metil-1-piperacilil)-3-metil-7-oxo-2,3 -dihidro-7H-pirido[1.2.3,-de]-1,4-benzoxacin-6-(carboxílico y su enantiómero (S)C3; 6,8-Difluor-1-etil-7-(2-metil-1 -piperacilil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 1-Etil-7-[3((etilamino)metil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluor -1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 1-Ciclopropil -6,8-difluor-1,4-dihidro-7-[3-((metilamino)metil)-1 -pirrolidinil]-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 1-Ciclopropil -6,8-difluor-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.2] octo-2-il)-1,4 -dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 1-ciclopropil-8-cloro -6-fluor-7-(3-amino-1-pirrolidin)-1,4-dihidro-4-oxo -quinolín-3-carboxílico; 1-Etil-6-fluor-7-(4-metil-1 -piperacilil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico; 1-Ciclopropil-8-cloro-6-fluor-7(3-hidroxi-1-pirrolidinil) -1,4-dihidro-4-oxo-quinolín-3-carboxílico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 077 490

⑫ N.º solicitud: 9202560

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 18.11.92

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 215/56, C07F 5/02, 5/06

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO-8703595-A (CHINOIN)	1,3,4
A	ES-2006881-A (CHINOIN)	1,3,4
A	ES-2002445-A (CHINOIN)	1,3,4
A	WO-8810253-A (CHINOIN)	1,3-7,8,9
A	ES-2001464-A (CHINOIN)	1,3-7,8,9
A	ES-2006882-A (CHINOIN)	1,3-7,8,9
A	ES-2001463-A (CHINOIN)	1,3-7,8,9
A	EP-351889-A (CHINOIN)	8,9
A	FR-2640974-A (CHINOIN)	8,9
<div><b>Categoría de los documentos citados</b> X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica  O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud</div>		
<div><b>El presente informe ha sido realizado</b> <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones n.º:</div>		
Fecha de realización del informe 11.10.95	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1